

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA

ÚLCERAS ESOTÁGICAS POR DOXICICLINA

ANÁLISE DE 06 CASOS

EDISOM LUIZ MARTINI

ARMANDO ULLOA VILLAGOMEZ

FLORIANÓPOLIS, NOVEMBRO DE 1989

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA

ÚLCERAS DO ESÔFAGO ASSOCIADAS À DOXICICLINA

ANÁLISE DE 06 CASOS *

AUTORES: EDISOM LUIZ MARTINI **

ARMANDO ULLOA VILLAGOMEZ **

ORIENTADOR: OSNI EDUARDO C. REGIS ***

* Trabalho apresentado no internato médico
semestre 89/2

** Doutorandos da 12ª fase do curso de Medicina

*** Médico Gastroenterologista-Endoscopista, Professor
auxiliar de clínica médica, CCS, UFSC.

Florianópolis, Novembro de 1989.

AGRADECIMENTOS

Ao Dr. Osni Eduardo C Regis, pela orientação, estímulo e amizade.

Ao Dr. Ney Mund, por sua constante colaboração.

Aos funcionários do serviço de Arquivos Médicos da Biblioteca do Hospital Universitário.

E, principalmente, às nossas famílias, pelo apoio e estímulo.

SUMÁRIO

RESUMO.....	2
INTRODUÇÃO.....	3
CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	4
RESULTADOS.....	6
DISCUSSÃO.....	10
CONCLUSÃO.....	14
ABSTRACT.....	15
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	16

RESUMO

Foram estudados 6 pacientes com úlce_{ra}s de esôfago associadas ao uso de cápsulas de doxiciclina que procuraram a clínica privada do orientador deste trabalho no período de Junho de 1982 a Setembro de 1989, avaliando-se a sintomatologia, realização de endoscopia, resposta à terapêutica.

Não houve predomínio em relação ao sexo. A idade de incidência variou de 22 a 36 anos.

Houve predomínio de úlceras no terço médio do esôfago.

Todos os pacientes apresentaram dor retroesternal intensa de instalação súbita, que piorava com a ingestão de sólidos e líquidos.

A endoscopia revelou úlceras múltiplas em todos os casos, definindo o diagnóstico e dispensando, assim, a realização de outros exames complementares.

Com o tratamento clínico houve resolução de todos os casos.

Os pacientes em uso de doxiciclina devem ser orientados a ingerirem o medicamento com bastante líquido e evitar de deitar após a ingestão do mesmo.

INTRODUÇÃO

A ulceração do esôfago por cápsulas de doxiciclina (vibramicina) foi descrita pela primeira vez em 1975 por Bokey e Hug. Até 1983 haviam sido descritos 16 casos na literatura mundial de úlceras associadas ao uso de doxiciclina e tetraciclina oral;

A ulceração do esôfago por medicamentos tem sido descrita raramente na literatura mundial.

O Cloreto de potássio em comprimidos é o principal responsável pela formação de úlceras esofágicas, quando ingeridos por pacientes com estenose mitral e aumento do átrio esquerdo com cicatrização e estenose esofágica.

Outras drogas têm sido descritas como responsáveis pelo aparecimento de úlceras ao nível do esôfago, tais como: Brometo de emeprônio (Cetiprin), ácido ascórbico, clindamicina, digoxina, quinidina, sulfato ferroso, indometacina.

Na literatura nacional foram relatados quatro casos de úlceras esofágicas por doxiciclina, por Paulo Sakai e colaboradores.

Descreveremos 06 casos de úlceras de esôfago induzidas por cápsulas de doxiciclina (vibramicina).

O objetivo deste trabalho é instruir os profissionais da área da saúde a orientarem seus pacientes sobre a importância de os mesmos ingerirem o medicamento com bastante líquido e evitar de deitarem após a ingestão da droga.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Foi realizado um estudo retrospectivo de 6 pacientes que procuraram a clínica privada Centro Médico do Aparelho digestivo, em Florianópolis, no período de Junho de 1982 a Setembro de 1989. Analisou-se todos os casos de pacientes com história de terem feito ingestão de doxiciclina via oral (vibramicina), sendo 3 do sexo masculino e 3 do sexo feminino, com idades variando de 22 a 36 anos. As 3 pacientes do sexo feminino estavam em tratamento com cápsulas de doxiciclina, sendo uma portadora de infecção respiratória, outra de DIP (Doença inflamatória pélvica), e outra de acne. Os três pacientes do sexo masculino fizeram uso de doxiciclina para tratamento de uretrite inespecífica.

Cinco pacientes referiram ter tomado a medicação à noite, sem a ingestão concomitante de água ou outro líquido. O caso nº 6 foi de uma paciente com odinofagia intensa após usar vibramicina pela manhã com pouco líquido. O tempo prévio de uso à sintomatologia variou de 2 a 13 dias.

A sensação imediata de parada da cápsula na região retroesternal foi relatada por 4 pacientes.

Contudo, todos os pacientes referiram dor retroesternal em queimação e intensa odinofagia, mesmo à ingestão de líquido ou deglutição de saliva, sem nunca terem referido antes idêntica sintomatologia. Os sintomas tornaram-se mais intensos e persistentes nos dias subsequentes, obrigando-os a procurar o serviço médico. O exame físico era normal em todos os pacientes sem indícios de febre, hematêmese ou melena.

Seriografia esôfago-gastro-duodenal foi realizada em apenas um paciente, tendo em vista a endoscopia fornecer o diagnóstico definitivo em 100% dos casos.

O exame endoscópico - Esôfagogastroduodenoscopia foi realizada em todos os pacientes, entre o 1º e 13º dias do início do quadro clínico. Foram observadas úlceras superficiais, na maioria dos casos, ao nível do terço médio do esôfago. O diâmetro dessas úlceras variava de 0,3 a 2 cm, com bordos bem delimitados e regulares, recobertos por exudato fibrinoso e com halo de intensa reação inflamatória adjacente, sem comprometimento da permeabilidade da luz do esôfago nesta região.

As biópsias realizadas nos bordos das úlceras sempre revelaram presença de epitélio estratificado com acentuado edema e infiltrado inflamatório intenso com predomínio de neutrófilos.

Nestes exames não foram observados indícios de esofagite acima ou abaixo da região das úlceras. Não se evidenciaram também outras lesões concomitantes do esôfago, estômago ou duodeno.

Em todos os casos foi realizada a hipótese diagnóstica de úlcera de esôfago por doxiciclina (vibramicina), anterior à endoscopia, tendo em vista o quadro clínico característico. Não houve recidiva em nenhum caso. Em apenas um caso foi realizada endoscopia de controle, isto por insistência do paciente.

Os pacientes foram tratados com antiácido e xilocaína viscosa, e todos tornaram-se assintomáticos no intervalo de 4 a 7 dias. Recomendava-se também dieta líquida e pastosa.

RESULTADOS

Foram analisados 6 pacientes com úlceras esofágicas por doxiciclina (vibramicina), sendo 3 do sexo masculino (50%) e 3 do sexo feminino (50%).

A idade variou de 22 a 36 anos.

No sexo masculino a indicação clínica para o uso da doxiciclina foi o tratamento de uretrite inespecífica. No sexo feminino as pacientes fizeram uso da doxiciclina para infecção respiratória, DIP e acne.

Tabela I: Distribuição dos casos segundo o ano de ocorrência, sexo e indicação para o uso da droga.

Nº Caso e ano	SEXO	IDADE	INDICAÇÃO DO USO DA DOXICICLINA
1º 82	FEM	36	Infecção Respir.
2º 83	FEM	26	DIP
3º 83	MASC	22	Uretrite Inespec.
4º 85	MASC	31	Uretrite Inespec.
5º 88	MASC	30	Uretrite Inespec.
6º 89	FEM	28	Acne

A maioria dos pacientes referiu ter tomado a medicação à noite, sem a ingestão concomitante de água ou outro líquido.

A sensação de parada imediata da cápsula na região retroesternal foi relatada por quatro pacientes.

O tempo de uso da doxiciclina que antecedeu à sintomatologia variou de 2 a 13 dias.

Todos os pacientes apresentaram dor retroes-
ternal súbita em queimação e intensa odinofagia.

O exame endoscópico foi realizado em todos os pacientes entre o 1º e 13º dia.

Tabela II: Distribuição dos casos segundo o tempo prévio de uso da droga e o intervalo entre o aparecimento da sintomatologia e a realização da endoscopia.

CASO	TEMPO PRÉVIO DE USO (Nº Dias)	ÍNICIO DA SIN- TOMATOLOGIA	INTERVALO DO INÍ- CIO SINTOMAS À EN- DOSCOPIA (Nº Dias)
1º	2	Súbito	1
2º	3	Súbito	6
3º	3	Súbito	8
4º	13	Súbito	9
5º	8	Súbito	13
6º	6	Súbito	1

Cinco dentre os seis casos foram observados úlceras superficiais ao nível do terço médio do esôfago, com distribuição em paredes contralaterais, sendo em nº de duas em 5 pacientes e três em 1 paciente..

Os diâmetros dessas úlceras variavam de 0,3 a 1,3 cm.

Tabela III: Distribuição dos casos segundo localização no esôfago, nº e diâmetros das úlceras.

Nº CASO	LOCALIZAÇÃO ÚLCERA	Nº ÚLCERAS	DIÂMETRO EM CM
1º	1/3 Distal	2	0,5 - 1,0
2º	1/3 Médio	2	0,5 - 0,7
3º	1/3 Médio	3	0,5 - 1,3
4º	1/3 Médio	2	0,8 - 1,2
5º	1/3 Médio	2	0,5 - 1,0
6º	1/3 Médio	2	0,3 - 0,5

Houve melhora significativa após o início do uso de antiácido e o desaparecimento da sintomatologia ocorreu entre o 4º e o 7º dia.

A endoscopia digestiva fez o diagnóstico em todos os casos, tendo sido realizada após um período de 1 a 13 dias de sintomatologia. O diagnóstico pré-endoscópico foi realizado a partir do relato de uso da droga (doxiciclina), mais a sintomatologia do paciente.

Em apenas um paciente foi feita endoscopia de controle, isto por insistência do paciente.

Tabela IV: Distribuição dos casos segundo o nº de dias do uso de antiácido, realização da endoscopia de controle, diagnóstico pré-endoscópico.

Nº CASO	Nº DIAS DO USO DE ANTIÁCIDO	ENDOSCOPIA DE CONTROLE	DIAG. PRÉ-ENDOSC. (USO DE DOXICIC)
1º	5	Não	Sim
2º	7	Não	Sim
3º	7	Não	Sim
4º	5	Não	Sim
5º	4	Não	Sim
6º	6	Sim	Sim

DISCUSSÃO

Ulceração do esôfago por cápsulas de doxiciclina foi descrita pela 1ª vez em 1975 por Bokey e Hugh. Desde então, mais 22 casos foram descritos na literatura mundial, associados ao uso de doxiciclina.

Sabe-se que qualquer comprimido ingerido pode permanecer no esôfago por vários minutos, mesmo na ausência de afecção esofágica prévia, como demonstraram Evans e Roberts (9) com o uso de comprimidos contendo bário.

A úlcera do esôfago pela doxiciclina e tetraciclina ocorreria em vista da acidez da droga (PH 2,3 a 2,9) em contato direto com a mucosa esofágica (12, 13).

Como fator desencadeante, assinala-se a ingestão das cápsulas com pouco ou nenhum líquido. Habitualmente ocorre sensação de parada da cápsula no esôfago, desenvolvendo-se intensa dor retroesternal, com piora ao deglutir, em questão de horas após a ingestão das cápsulas. (3, 8, 17).

Nenhum dos pacientes descritos na literatura tinha doença esofágica prévia. O quadro clínico é característico, tendo a maioria dos pacientes tomado a cápsula com pouco líquido ou sem líquido, ao deitar. Em 2/3 dos casos houve sensação de parada da cápsula no esôfago. Todos desenvolveram dor retroesternal intensa em queimação com piora ao deglutir, inclusive à saliva, após horas de ingestão da droga. (1, 3, 8, 10).

O estudo radiológico, quando realizado, foi normal, pois as úlceras são rasas. Normalmente não faz o diagnóstico. Portanto, o diagnóstico é essencialmente endoscópico, com localização exata de uma ou múltiplas úlceras, assim como suas dimensões. As úlceras podem se localizar em qualquer nível do esôfago, embora se tenha observado mais frequentemente

no 1/3 médio, sem outra afecção do esôfago, estômago ou duodeno (7, 14, 17, 18, 20).

Os nossos casos estão de acordo com a literatura mundial, pois nenhum dos pacientes tinham sintomatologia digestiva prévia, sendo o quadro clínico característico, com dor retroesternal e odinofagia. A maioria dos pacientes teve a sensação de parada da cápsula ao nível esofágico. Cinco pacientes acrescentaram o relato de terem tomado o medicamento antes de deitar e sem a prévia ingestão de líquidos.

Além da doxiciclina e tetraciclina, outras drogas têm sido descritas como responsáveis pelo aparecimento de úlceras ao nível do esôfago, tais como: Brometo de emeprônio (ceti^{ti}prin) (6,8); Ácido ascórbico (9); Clindamicina (18,21); Digoxina e quinidina (5); Sulfato ferroso (1,7,20); Indometacina (19).

O cloreto de potássio em comprimidos é o principal responsável pela formação de úlcera esofágica quando ingerido por paciente com estenose mitral e aumento do átrio esquerdo, com posterior cicatrização e estenose esofágica (1,6).

Foi realizado um estudo experimental com 12 gatos com o objetivo de avaliar-se o efeito corrosivo da doxiciclina. Foram utilizadas cápsulas de doxiciclina em 9 animais e em 3 utilizou-se cápsulas de placebo. Os animais foram anestesiados e as cápsulas foram colocadas no esôfago com o auxílio de um laringoscópio, por um período de 6 a 8 horas. Após 3 dias esses animais foram sacrificados e o material mandado para o estudo histopatológico, que mostrou ulcerações na mucosa esofágica em 9 animais. A parede esofágica aparecia com o dobro do calibre normal e em três destes animais havia processo inflamatório que se estendia até a submucosa. As cápsulas que continham doxiciclina em pó produziram as lesões mais sérias. Comprimidos e cápsulas de placebo não produziram lesões nos 3 animais em que foram implantadas. (5).

A seriografia esofagogastroduodenal pode raramente confirmar o diagnóstico já que a indução inicial da

úlceras causadas pela droga geralmente envolve apenas a mucosa esofágica (12,17).

A endoscopia mostra nítidas demarcações de uma ou múltiplas úlceras em mucosa normal ou avermelhada. As lesões eram de 0,5 a 2 cm de diâmetro e foram unanimemente descritas como superficiais ou baixas. Em outros casos, no entanto, a coloração cinza esbranquiçada parecia serem mais pequenas elevações do que depressões (12,21).

Biópsias de esôfago foram interpretadas como: úlceras benignas, úlceras esofágicas inespecíficas (21).

A histologia na maioria dos pacientes mostra que a região cinza-esbranquiçada consiste em camadas de epitélio estratificado e escamoso, separados por grandes áreas de edema com neutrófilos. A lâmina própria e a muscular da mucosa são intensamente infiltradas por neutrófilos (3,5,21).

A patogenia refere ser o dano na mucosa causado por contato direto e prolongado das cápsulas de doxiciclina com a mucosa. A maioria destes pacientes acometidos toma suas cápsulas com pouca ou nenhuma água ou líquido, antes de deitar-se; e a maioria deles têm a sensação de que a mesma fica retida no esôfago. A dissolução das cápsulas pode assim ocorrer no esôfago e podem conduzir dano na mucosa ou pela produção de um baixo PH ou por direta citólise da célula basal (2,5,7,10,14,16,17,20).

Em relação ao tratamento, a medicação em uso deve ser suspensa, instituindo-se antiácidos e limitando-se a alimentação oral, na fase aguda, a líquidos e pastosos. Apenas com essas medidas, os controles endoscópicos após 7 a 30 dias demonstraram cicatrização completa das úlceras sem retração cicatricial importante ou estenose. As recidivas também não são observadas, desde que os pacientes reiniciem a medicação ingerindo as cápsulas com maior volume de líquido. Complicações, especial-

mente perfurações de estruturas não ocorrem,provavelmente pelo fato de as lesões serem geralmente superficiais (5,7,14,16,20,21).

Como prevenção podemos orientar os pacientes tratados com doxiciclina ou tetraciclina oral a tomar seus comprimidos com comida ou com grande quantidade de água e nunca antes de se deitar.(12,19).

CONCLUSÃO

Após o conhecimento de que vários medicamentos ingeridos podem causar úlcera esofágica, devemos estar atentos para a história de ingestão de drogas (vibramicina), nos pacientes com queixa de dor retroesternal de início súbito e odínofagia, pois o quadro deve ser muito mais comum do que vem sendo diagnosticado.

A dor retroesternal súbita mais a odinofagia caracterizam a sintomatologia dominante, juntamente com o relato de ingestão da doxiciclina sem ou com pouco líquido.

Os seis casos desta série em estudo tiveram como causa a ingestão de doxiciclina. As úlceras eram múltiplas e, por serem rasas, o diagnóstico foi essencialmente através da endoscopia digestiva alta, realizada entre o 1º e o 13º dias após o início do quadro clínico.

Com a suspensão da medicação oral em uso (doxiciclina) e a instituição do antiácido, a sintomatologia regrediu em torno de 7 dias.

Os pacientes em uso de doxiciclina devem ser instruídos para tomarem a medicação com bastante líquido, evitando deitar após a ingestão da mesma.

ABSTRACT

Six cases of doxycycline ulcers of esophagus are reported. All the patients presented sudden onset of intense retrosternal pain, worsened by swallowing solids and liquids. Endoscopy showed multiple ulcers in all cases. Patients on doxycycline treatment should therefore be instructed to take the drug with a meal or with copious water and not just before going to bed.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ABBARAH, T. R.; FREDEL, J. E., ELLENS, G. B. IN: Ulceration by oral ferrous sulfate. JAMA 236:2320, 1976.
2. BARRISON, I. G.; TREWBY, P. N., P. N., KEN, S. P. Endoscopy 12:197-199, 1980.
3. BOKEY, L. HUGH, T. Oesophageal ulceration associated with doxycycline therapy. Med. J. Aust 1:236-237, 1975.
4. BATAILLE, C. SOUMAGE, D., LOLLY. J., BRASSINHE, A, Esofha geal ulceration due to indomethacin. Digestion 24:66-68, 1982.
5. BJORN CARLBORG, M.D., PH. D. , DURHAM, NC,: Tetracycline in duced esophageal ulcers. Laryngoscope 93:184-187, 1983.
6. COLLINS, F.J., MATHEUS, H.R., BAKER, S.E., STRAKOWA, J.M.: Drug induced oesophageal injury. Br. Med. J. 1:132, 1979.
7. CROWSON, T.D., HEAD, L. H., FERRANTE, WEA. Esophageal ulcers associated with tetracycline therapy. JAMA 235:2747-2.748, 1976.
8. CRETEUR, U. LAUFER, I., KRESSEL, H. Drug induced esophagi tis detected by double-contrast radiology. Radiology 147: 365-368, 1983.
9. EVANS, K. T. , ROBERTS, G.M. Where do all the tablets go? LANCET 2: 1.237-1.239, 1976.
10. GINALDI, S. M.D.: Drug-Induced esophagitis, AFP 30:169 - 170, 1984.

11. HALE, J.E. : Ulceration of oesophagus due to emepronium bro
mide. LANCET 1: 493, 1973.
12. KIKENDAL, J. W. et al. Pill-induced esophageal injury. Di -
gestive diseases and Sciences, 28:174-181, 1983.
13. MCCALL, A. J. : Slow-K ulceration of oesophagus with aneu-
rysmal left atrium. Letter to the editor. Br. Med. J. 3:
230-231, 1975.
14. NIGEL, S. K. et al. Oesophageal varices associated with Bus
sulphan. LANCET, 7.1050, 1987.
15. ROSENTAL, T., Adar, R., MILITIAU, J. et al. Esophageal ul -
ceration and oral potassium ingestion. Chest 65: 463-465,
1974.
16. SUTTON, D.R. , GOSNOLD, J.K.: Oesophageal ulceration due
to clindamycin. Br. Med. J. 1:598, 1977.
17. SCHNEIDER, R.: Doxycycline esophageal ulcers. AM. J. Dig.
Dis 22:805, 1977.
18. SAKAI P. ISHIOKA, S., REGIS, O., LEME, U., PINOTTI, W.: Ul
ceras do esôfago induzidas pela antibioticoterapia oral.
Gastroenterologia Endoscópica Digestiva 2:23-25, 1983.
19. SCHREIBER, J. et al. Aspirin-Induced Esophageal Hemorrhage
JAMA, 259:1647-1648, 1988.
20. TEPLICK, J. E. et al.: Esophagitis caused by oral medication
Radiology 134:23, 1980.
21. WINCLER, K.: Tetracycline ulcers of oesophagus endoscopy,
histology and roenttenology in two cases, and rewiew of the
literature. Endoscopy 13:225-228, 1981.

**TCC
UFSC
CM
0071**

Ex.1

N.Cham. TCC UFSC CM 0071

Autor: Martini, Edison Lu

Título: Úlceras do esôfago associadas à



972805225

Ac. 253270

Ex.1 UFSC BSCCSM